

Enfermedad de Andrade: Polineuropatía Amiloidótica Familiar

M Esther Esteban Ciriano₁, Bárbara Alós Nicolau₂, Sergio Juan Belloc₃, Silvia Olagorta García₄

1: Medico especialista Medicina General. Médico especialista en Anestesiología, Reanimación y Cuidados Críticos. Hospital Reina Sofia, Tudela, Navarra, España.

2: Medico especialista en Medicina Interna. Hospital de Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España.

3: Medico especialista en Pediatría. Hospital Reina Sofia, Tudela, Navarra, España.

4: Medico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Medico especialista en Anestesiología, Reanimación y Cuidados Críticos. Hospital Reina Sofia, Tudela, Navarra, España.

Resumen: Presentamos el caso clínico de una paciente con el diagnostico final de Enfermedad de Andrade o Polineuropatía Amiloidótica Familiar.

El Síndrome de Andrade es una enfermedad autonómica dominante que se caracteriza por el depósito extracelular de amiloide en diferentes órganos. Se manifiesta como una neuropatías periférica afectando a ambos sexos entre la tercera y cuarta década de la vida. Palabras clave: Síndrome de Andrade, Staphylococcus aureus.

Abstract: We report a case of Andrade's syndrome. Andrade's syndrome, also called Familial Amyloid Polyneuropathy is an autosomal dominant neurodegenerative disease.

It's characterized by deposits of amyloid in various parts of the body with predominantly neurological symptoms. Usually appears in the third of fourth decade, affecting both sexes. Keywords: Andrade's syndrome, Familial Amyloid Polyneuropathy.

Publicado el 23/5/2015

Citar como: Esteban ME, Alós B, Juan S, Olagorta S. Enfermedad de Andrade: Polineuropatía Amiloidótica Familiar. *fml*. 2015; 19 (1): 3p

Introducción

La enfermedad de Andrade, también conocida como Polineuropatía Amiloidótica Familiar tipo I (PAF), descrita por el Dr. portugués Corino Andrade en 1.952, es una enfermedad transmitida genéticamente de forma autosómica dominante, que se caracteriza por el depósito extra celular de amiloide en órganos y tejidos (1).

Se trata de una enfermedad invalidante y letal que se manifiesta clínicamente como una neuropatía periférica sensitiva-motora y autonómica generalmente entre los 25 y los 35 años de edad.

La mutación del gen de la transtiretina (TTR), prealbúmina anormal conlleva la producción por el hígado de proteínas inestables acumuladas en forma de fibrillas amiloides que pueden depositarse en diversos tejidos, especialmente en los nervios periféricos con polineuropatía progresiva, problemas cardíacos e insuficiencia renal dando lugar a los síntomas clínicos de la enfermedad. Estas y otras complicaciones conducen al desenlace fatal entre los 7 y

10 años tras el debut de la enfermedad. La mutación más frecuente es la sustitución de valían por metionina en la posición 30. Los portadores sanos pueden transmitir la alteración a su descendencia.

La PAF se ha incluido entre las enfermedades raras (con prevalencia menor de 5/10000). España, con una importante incidencia en Mallorca y Valverde del Camino (Huelva) y con un aumento anual progresivo de enfermos y portadores asintomáticos, se ha convertido en el quinto foco mundial de PAF sólo superado por los de Portugal, Japón, Suecia y Brasil. Por lo tanto, la Polineuropatía Amiloidótica Familiar es una enfermedad emergente en nuestro país, porque el número de enfermos aumenta progresivamente (2).

Descripción del caso clínico

Mujer de 49 años, natural de Mallorca, sin antecedentes médicos de interés y con antecedentes quirúrgicos de mastectomía por neo de mama. Antecedentes familiares inespecíficos con posibles

enfermedades neurológicas en algunos casos invalidantes pero sin diagnosticar.

Acude repetidamente a su médico de familia y servicio de Urgencias hospitalarias por lesión ulcerosa progresiva plantar de pie izdo. que fue diagnosticada como mal perforante plantar.

Dada la tórpida evolución de dicha lesión es finalmente ingresada en el servicio de Traumatología. Tras el examen clínico y la evaluación de pruebas complementarias se diagnostica osteomielitis de falanges de 2º y 3º dedo precisando desbridamiento quirúrgico de la herida.

Durante su ingreso se realizó interconsulta a Neurología para proseguir estudio de parestesias y pérdida de sensibilidad en extremidades inferiores, dedos y palmas de los pies. Se realizó un EMG en el que se objetiva la existencia de una polineuropatía periférica sensitivo-motora de intensidad leve-moderada en extremidades inferiores.

Al mismo tiempo, ante la pérdida progresiva de peso y molestias abdominales, referidas por la paciente, se realizó colonoscopia donde se objetiva sustancia amiloide en la biopsia rectal. El resto de exámenes complementarios fueron normales.

Ante la sospecha de amiloidosis se realiza estudio genético confirmándose una mutación (Val30-Met) Transtirretina G/A heterocigoto; Con todo ello, la paciente fue diagnosticada como Polineuropatía Familiar Amiloidótica o Enfermedad de Andrade.

Posteriormente se procedió a realizar el consiguiente estudio genético familiar. La paciente se incluyó en plan de trasplante hepático realizado con éxito unos meses después. Del mismo modo, otro miembro de la familia fue trasplantado de forma exitosa al ser diagnosticado de forma precoz.

Discusión

La Polineuropatía Amiloidótica Familiar se origina por la existencia de una mutación del gen de la transtirretina (TTR), localizado a nivel del cromosoma 18. La mutación más frecuente es la sustitución de valina por metionina en la posición 30 (TTR met 30) dando lugar a una proteína anómala de la Transtirretina, producida en el hígado que se deposita progresivamente como amiloide en diferentes órganos y tejidos, principalmente en el sistema ner-

vioso periférico: nervios motores, sensitivos y sistema vegetativo (3).

La clínica comienza frecuentemente en las extremidades inferiores para posteriormente extenderse a extremidades superiores, tronco, cabeza y cuello. Debuta como un síndrome neurológico sensitivo motor clásico. Al principio, la clínica es inespecífica (hormigueos, pinchazos, dolor, entumecimiento, pérdida de fuerza y de sensibilidad). En primer lugar desaparecen los reflejos cutáneos superficiales y posteriormente los tendinosos. Finalmente, aparecen manifestaciones deficitarias de tipo siringomiélico (disociación termoalgésica), alteración de la sensibilidad táctil y profunda) (4).

Son características las alteraciones autónomas digestivas. Las manifestaciones pueden ser gástricas por ectasia, intestinales (las más frecuentes) con estreñimiento espástico que alterna con diarreas siendo en las últimas etapas diarreas que se acompañan de encopresis y alteraciones esofágicas que se deben a la progresiva atonía y dilatación esofágica. Puede haber afectación pancreática con crisis hipoglucémicas postprandiales.

Uno de los primeros signos de la Polineuropatía Amiloidótica Familiar, es la alteración autonómica cardíaca con variabilidad de la frecuencia cardíaca. En el miocardio, el depósito de amiloide da una imagen ecocardiográfica brillante muy llamativa y característica (5).

En los riñones, el depósito de amiloide puede provocar proteinuria e insuficiencia renal. La disfunción eréctil es muy frecuente y uno de los primeros síntomas en el hombre.

En los ojos, además de opacidades en el cuerpo vítreo, queratoconjuntivitis seca, anomalías de los vasos conjuntivales y glaucomas. Entre las alteraciones del III par, la más destacada es la pupila festoneada que se considera patognomónica de la PAF (6).

Todo lo descrito anteriormente lleva a un deterioro progresivo del enfermo debido a las discapacidades, minusvalías y en casos terminales pérdida completa de la movilidad. Las complicaciones a causa del grave deterioro del sistema nervioso autónomo en los diversos órganos acaba con la muerte del paciente en un plazo de 7 a 10 años aproximadamente. La causa de muerte más frecuente es la aparición de complicaciones sépticas en el contexto de un pacien-

te debilitado, mal nutrido, hipotenso y cardiópata. Son signo de mal pronóstico vital: la edad avanzada, la presencia de cardiopatía y, muy especialmente, la aparición de malabsorción y malnutrición.

Por todo lo anterior, uno de los factores más importantes para frenar la evolución de la PAF es el diagnóstico precoz. Ante cualquier sospecha debe realizarse:

ANALÍTICA: la TTR es positiva en suero y el estudio de ADN es compatible. **ELECTROMIOGRAFÍA:** detecta polineuropatía axonal crónica sensitivo motora.

BIOPSIA: depósito de sustancia amiloide en grasa, piel o nervio sural.

OTRAS PRUEBAS: (ecocardiograma, gammagrafía cardíaca, Rx, fondo de ojos, etc...) para descartar depósitos de sustancia amiloide.

La PAF es poco conocida y, por ser plurisintomática, se confunde con múltiples procesos neurológicos (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, mal perforante plantar y, sobre todo, polineuropatía de origen desconocido) y extraneurológicos (colon irritable, colitis sintomática, estómago hipotónico funcional), por lo que unos pacientes quedan sin diagnosticar y otros se diagnostican en estadios muy avanzados. Pero la confirmación definitiva se realiza mediante el estudio genético del gen de la TTR. A los propios enfermos y familiares portadores sanos del gen anómalo se les informará sobre la posibilidad de padecer la PAF en el futuro, de transmitir la mutación y sobre la imposibilidad de inscribirse como donantes de hígado (7).

En la actualidad, el único tratamiento eficaz es el trasplante hepático, órgano donde se sintetiza la TTR anómala (8).

Conclusión

Es fundamental la detección precoz de portadores del gen TTR mutado y siendo el hígado el principal responsable de la síntesis, cuanto antes se realice el trasplante, menor es la repercusión que la enfermedad produce en los órganos por la acumulación de amiloide.

Si se trasplanta un hígado con un código genético diferente, éste no sintetizará la variante TTR anómala, sino la TTR normal. El trasplante hepático dominó ó secuencial consiste en el trasplante de

un paciente afecto por la PAF a partir de un donante cadáver y el aprovechamiento de su hígado para trasplantarlo a su vez a otro paciente con hepatopatía crónica.

Los retos futuros pasan por encontrar tratamientos capaces de eliminar el depósito de amiloide y, por tanto, de tratar pacientes en fases más avanzadas. Gracias al conocimiento sobre las proteínas, está aumentando el arsenal terapéutico. Recientemente la Comisión Europea ha aprobado una nueva alternativa terapéutica que retrasa la evolución de la enfermedad y además, podría tener un impacto muy importante sobre la calidad de vida de quienes la padecen.

Bibliografía

1. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy. Familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. *Brain* 1952; 75: 408-427.
2. Munar-Qués M. Polineuropatía amiloidótica familiar 2003. Editorial. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:100-1.
3. Connors LH, Lim AM, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants. *Amyloid: J Protein Folding Disord*. 2003;10:160-84.
4. Kyle R, Dyck P. Amyloidosis and neuropathy. En Dyck P, Thomas P, ed. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: Editorial W.B. Saunders Company, 1993; 1294-1309.
5. Carvalho MJ, Freitas J, Puig J, Coelho T, Fernandes P, Costa O, et al. Analyse spectrale de la fréquence cardiaque de la polyneuropathie amyloïde familiale. En: Serratrice G, Pellissier JF, Blin O, éditeurs. *Le système nerveux autonome. Acquisitions récentes*. Paris: Expansion Scientifique Française; 1991. p. 146-52.
6. Rubinow A, Cohen A. Scalloped pupils in familial amyloid polyneuropathy. *Arthritis Rheum*. 1986; 29: 445-7.
7. Mita S, Maeda S, Shimada K, Araki S. Cloning and sequence analysis of cDNA for human prealbumin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984;124:558-64.
8. Suhr OB, Herlenius G, Friman S, Ericzon BG. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Liver Transpl*. 2000;6:263-76.